



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 DEC. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

Réserve à l'INPI REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUIL. 2002 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 25 JUIL. 2002 Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> LHO0B0011		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET MOUTARD B.P. 513 78005 VERSAILLES CEDEX	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN (INSA)	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	Place Emile Blondel - BP 8	
	Code postal et ville	76131	MONT SAINT AIGNAN CEDEX
Pays		France	
Nationalité		française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUL. 2002 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT 3209627 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		LHO0B0011	
6 MANDATAIRE			
Nom		de Saint Palais	
Prénom		Arnaud	
Cabinet ou Société		CABINET MOUTARD	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	35, rue de la Paroisse	
	Code postal et ville	78000	VERSAILLES
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 30 83 79 79	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 30 83 79 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		asp@moutard.fr	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) A. de Saint Palais - No 94-0306		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

5

- 10 L'invention concerne un procédé pour la synthèse de composés gem difluorés. Elle s'applique plus particulièrement, mais non exclusivement, à la préparation de composés glycoconjugués et C-glycosides notamment pour la fabrication de médicaments antitumoraux, antiviraux, hypoglycémiants ou encore pour l'immunologie, la cosmétologie et la préparation d'analogues
- 15 glycopeptidiques de molécules antigél.

Ces dernières années, le nombre des recherches ayant trait aux molécules organiques fluorées s'est considérablement accru. Cet enthousiasme s'explique par la reconnaissance de l'impact du fluor dans l'activité biologique

20 des molécules. En effet, les propriétés physiologiques des composés bioactifs sont modifiées par l'introduction du fluor et les biochimistes sont demandeurs de nouvelles méthodes d'introduction sélective du fluor.

Cependant, les principaux apports quant à des nouvelles molécules biologiques importantes ont été faits essentiellement dans la monofluoration et

25 la trifluoration.

L'introduction du groupe difluorométhylène CF_2 a pourtant montré une réelle importance dans des composés tels que la Gemcitabine® (Gemzar, Lilly) et la

30 Vinflunine® (Pierre Fabre) qui sont actuellement en essai clinique comme agents antitumoraux (Figure 1).

Cet intérêt pour la fluoration sélective de composés biologiques est lié à la nature même de l'atome de fluor : son électronégativité (élément le plus électronégatif), l'énergie de la liaison C-F (484 kJ.mol⁻¹ ;
5 C-C : 348 kJ.mol⁻¹).

Pour remplacer l'oxygène, le groupe difluorométhylène CF₂ s'est révélé être un candidat particulièrement attrayant :

- 10 - D'une part, l'électronégativité de l'oxygène (3,5) est assez proche de celle du groupe CF₂ (3,3) ;
- D'autre part, lors des premières études menées en 1984 en remplaçant l'oxygène d'un analogue de phosphate dans des structures de type adénosine diphosphate (ADP), il a été montré que le groupe CF₂ était un équivalent tétraédrique de l'oxygène par la disposition spatiale des
15 deux fluors, représentée sur la figure 2.

Par ailleurs, les électronégativités étant très voisines, les effets électroniques dus au remplacement sont minimisés.

20 Ainsi, des analogues de la phosphotyrosine et de la phosphosérine représentés sur la figure 3 ont été récemment synthétisés.

Ces composés sont des inhibiteurs d'enzymes phosphatases qui interviennent dans la transduction des signaux intracellulaires.

25 Par ailleurs, des synthèses d'analogues de composés glycoconjugués sont étudiées avec attention. Ce sont des composés formés de la conjugaison entre un sucre et un autre composé (aglycone) tel qu'un acide aminé (glycoprotéine, glycopeptide), un lipide (glycolipide), un stéroïde ou un triterpène, un alcaloïde, une cétone...

30 En effet, ces derniers, avec entre autres les glycoprotéines et les glycolipides qui sont des constituants des membranes cellulaires, sont des composés

largement impliqués dans de nombreux processus biochimiques tels que la reconnaissance intercellulaire ou la régulation de croissance des cellules. Pour cette raison, les composés glycoconjugués sont d'un enjeu thérapeutique considérable et trouvent des applications comme antitumoraux ou antiviraux.

- 5 Or, ces composés, en raison de la présence d'une liaison osidique (liaison impliquant l'oxygène dit en position anomérique) sont fragiles vis-à-vis de plusieurs systèmes enzymatiques dont les enzymes protéases et les enzymes hydrolases.

Il est donc intéressant, pour conserver aux composants leurs propriétés biologiques, de remplacer l'oxygène de la liaison osidique afin que cette
10 liaison ne soit plus dégradée par un processus enzymatique.

Des analogues où l'oxygène est remplacé par un groupement CH_2 ont été synthétisés, mais, en dépit d'un accroissement de la stabilité et d'un encombrement stérique semblable à celui de l'oxygène, le groupement CH_2 ne
15 s'est pas révélé être un bon mime des propriétés biologiques du composé initial.

D'autres classes de composés où l'oxygène est remplacé par un azote ou un soufre et plus récemment par un groupe difluorométhylène sont étudiées afin
20 de conférer aux composés glycoconjugués une stabilité accrue en milieu biologique.

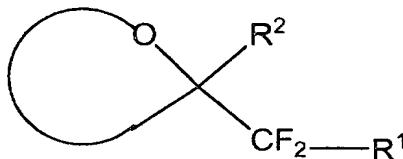
Cette transposition O/CF_2 semble particulièrement adaptée pour mimer
25 l'oxygène sur le plan électronique ; les deux atomes de fluor jouant le rôle des deux doublets libres de l'oxygène (Figure 2).

Plusieurs équipes étudient l'accès à des C-glycosides (composés où l'oxygène anomérique est remplacé par un carbone) mais aucune méthode efficace
30 applicable à la large gamme de sucres rencontrés dans les glycoconjugués (D-

glucose, D-galactose, D-galactosamine, D-glucosamine...) n'a été reportée à ce jour.

L'invention a donc plus particulièrement pour but de résoudre ces
5 inconvénients.

A cet effet, elle propose un procédé de préparation de composés gem difluorés impliquant une réaction entre un ester cyclique (lactone) et un dérivé halogéné de formule générale XCF_2R^2 , où X est un halogène, en présence de zinc ou
10 d'un dérivé de lanthanide pour obtenir un composé de formule générale I :



où

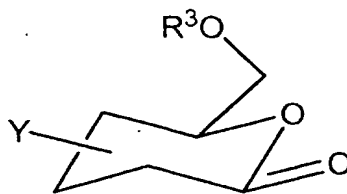
R^1 pourra notamment être une fonction aldéhyde et/ou acide et/ou ester
15 (COOR^7) et/ou une chaîne alkyle et/ou un groupe hydroxy et/ou une fonction amine ou amide,

R^2 pourra être un atome d'hydrogène H, une fonction alcool libre ou protégée.

Le dérivé du lanthanide pourra par exemple être le diiodure de samarium,
20 SmI_2 .

La déoxygenation pour passer d'un composé de formule I où $\text{R}^2 = \text{OH}$ à un composé de formule I où $\text{R}^2 = \text{H}$ pourra être réalisée par exemple par réduction directe ou radicalaire ou encore par passage par des dérivés acétates, tosylates, xanthates, oxalates suivi par une réduction radicalaire.
25

Selon une variante, lesdites lactones pourront par exemple être des sucres oxydés (par exemple, dans la série glucose en une étape à partir du produit disponible dans le commerce) et présenter une formule générale II :



où

R^3 pourra être un groupe protecteur tel qu'un groupe benzyle (Bn),
 5 triméthylsilyle (TMS), tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS), tert-
 butyldiphénylsilyle (TBDPS), acétate (Ac)...

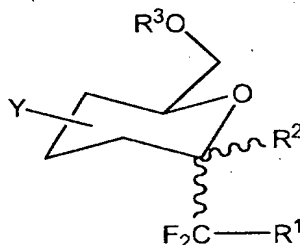
$Y = OR, N_3, NR'R'', SR'''$,

avec $R = H, Bn, Ac, TMS, TBDMS, TBDPS, \dots$

$R', R'' = H, \text{alkyl}, \text{allyl}, Bn, \text{tosylate (Ts)}, C(=O)\text{-alkyl}, C(=O)\text{-Bn}, \dots$

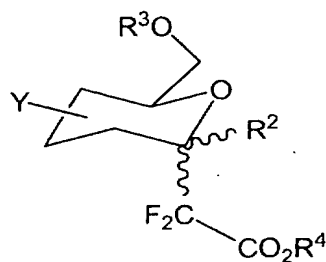
10 $R''' = H, \text{alkyl}, Ac.$

La réaction des sucres de formule générale II conduit à des composés de
 formule générale I' :



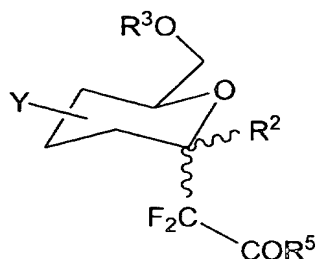
15

Selon une variante, l'addition d'un halogénodifluoroacétate fonctionnalisé sur
 des sucres oxydés en lactone conduit à des synthons difluoroacétylés (C-
 glycosides) tels qu'un composé de formule générale III :



20 où R^4 pourra être un groupe tel qu'un groupe alkyle, aryle, allyle, ce groupe
 étant fonctionnalisé ou non.

Ces synthons de formule générale III sont des portes d'entrée à différents composés glycoconjugués de formule générale IV :

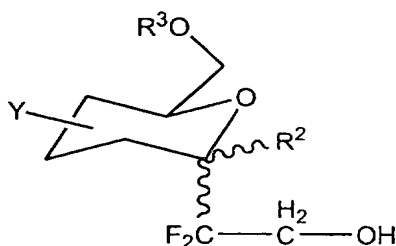


- 5 où R⁵ pourra être un groupe tel qu'une amine NR⁶R⁷ (R⁶ = R⁷ = H ou un groupement fonctionnalisé ou non), une chaîne carbonée fonctionnalisée portant entre autres une fonction amine, aminoacide, aminoester, un carbohydrate, un stéroïde ou un triterpène, un alcaloïde, un lignane ou des composés d'intérêt pharmacologique...

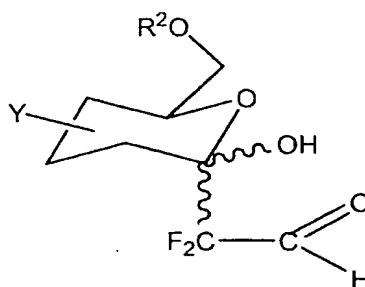
10

Selon une variante, quand le groupe R⁴ des composés de formules III comporte une fonction ester, cette dernière pourra être réduite en alcool, par exemple par le borohydrure de sodium (NaBH₄) ou le tétrahydrure de lithium aluminium (LiAlH₄) pour donner des composés C-glycosides de formule

- 15 générale V :



- Ces composés de formule générale V pourront eux-mêmes être oxydés en aldéhyde par différentes méthodes telles que les méthodes de Swern, de Dess-
 20 Martin pour obtenir des composés de formule générale VI :



Les composés non osidiques de formule I, où $R^1 = CH_2-OH$, pourront également être oxydés en aldéhyde par l'une ou l'autre des méthodes citées
5 précédemment.

Enfin, le groupe CF_2 est particulièrement résistant aux processus de dégradations biochimiques et il permet donc la synthèse de structures non hydrolysables.

10

Les composés de formules générales I, I', III-VI ainsi que leurs éventuels dérivés et sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable pourront être présentés par exemple sous forme de comprimés, gélules, dragées, solutions ou suspensions buvables, émulsions, suppositoires.

15

Outre les excipients inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables, tels que l'eau distillée, le glucose, le lactose d'amidon, le talc, les huiles végétales, l'éthylène glycol..., les compositions ainsi obtenues pourront également contenir des agents de préservation.

20

D'autres principes actifs pourront être ajoutés dans ces compositions.

La quantité de composé selon l'invention et d'autres éventuels principes actifs dans de telles compositions pourra varier selon les applications, l'âge et le poids du malade.

25

Des exemples de préparation de composés selon l'invention seront décrits ci-après, à titre d'exemples non limitatifs.

Les abréviations rencontrées sont définies ainsi :

éq. : équivalent

g : gramme

5 Hz : Hertz

mg : milligramme

MHz : mégaHertz

min.: minute

mL: millilitre

10 mmol: millimole

nmol : nanomole

Les exemples ci-après décrivent la préparation de composés glycoconjugués gem-difluorés selon la réaction de la figure 4.

15

Pour diminuer le nombre d'étapes lors de la synthèse de composés glycoconjugués gem-difluorés, des lactones **1** ont été employées en tant qu'électrophiles. Les dérivés **2** ont été obtenus à partir des lactones **1** par attaque du bromodifluoro acétate d'éthyle **3** en présence de zinc Zn ou de diiodure de samarium SmI₂.

20

Il est à noter que cette méthode est générale et peut être appliquée à toutes les familles de glucopyranoses différemment substituées (Y = OR, N₃, NRR', SR'', ...), les lactones de départ étant facilement accessibles en une ou plusieurs étapes à partir de produits commerciaux (par exemple, dans la série glucose, par oxydation en une étape de produits commerciaux).

25

SYNTHESES D'UN COMPOSE C-GLYCOSIDE 6 (Figure 5) :

30 Dans un bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et d'un robinet d'introduction, 0.82 g de zinc (Zn) activé sont introduits (0.82 g, 12.5 mmol, 7

éq.). L'ensemble est mis sous vide et le zinc est décapé au pistolet thermique pendant environ 5 min puis le vide est cassé avec un ballon d'argon.

15 mL de tétrahydrofurane (THF) anhydre sont ajoutés et la solution obtenue est portée à reflux. Le mélange, préparé sous argon et constitué de la lactone **4** (0.960 g, 1.782 mmol, 1 éq.), de bromodifluoro acétate d'éthyle $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$ **5** (0.69 mL, 5.346 mmol, 3 éq.) et de tétrahydrofurane anhydre (15 mL) est introduit.

10 L'ensemble est laissé à reflux pendant 2h30 (réaction suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / cyclohexane 3/7), puis 30 mL d'acide chlorhydrique de concentration 1N et du dichlorométhane sont ajoutés à la solution.

15 Les phases sont séparées et l'extraction est réalisée avec du dichlorométhane (trois fois 10 mL de dichlorométhane sont successivement ajoutés à la phase aqueuse et extraits), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium (MgSO_4) anhydre, filtrées et concentrées à l'évaporateur sous vide.

20

La séparation est réalisée par chromatographie sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle dans des proportions de neuf pour un. Après concentration des fractions recueillies, le produit **6** se présente sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement pondéral de 68%.

25

Le composé **6** est obtenu avec un rendement pondéral de 62% si l'on utilise le diiodure de samarium en remplacement du zinc.

Les caractéristiques des appareils utilisés pour effectuer les analyses de tous les composés décrits dans la présente demande sont indiquées ci-dessous :

30

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F ont été enregistrés sur des spectromètres BRUKER DPX 300 et DPX 600. En RMN ^1H et ^{13}C , le tétraméthylsilane est utilisé comme référence interne. En RMN ^{19}F , la référence externe est le fluorotrichlorométhane CFCl_3 . Les déplacements
5 chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), les constantes de couplage J en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

s pour singulet, b pour un large singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet ou massif, dd pour doublet de doublet...

10

Les spectres infrarouges sont tracés sur un appareil PERKIN-ELMER PARAGON 500 FT-IR en film liquide sur cristal de chlorure de sodium ou en pastille de KBr (pour les solides). Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

15

Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectrophotomètre JEOL AX 500 avec canon de FAB JEOL (Xe, 4kV, 10mA).

Les séparations par chromatographie sur colonne sont réalisées sous pression
20 légère en suivant les techniques de chromatographie sur silice Kieselgel 60 (230-400 Mesh, Merck).

Le suivi est assuré par chromatographie sur couches minces (CCM) avec des plaques Kieselgel 60F-254-0.25mm. On appelle rapport frontal (Rf) le rapport de la distance de migration d'un composé sur un support donné sur la distance
25 de migration d'un éluant.

Les analyses effectuées pour confirmer la structure du produit obtenu **6** sont présentées ci-dessous :

30 **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Rf = 0.55, éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane 3/7

Données RMN :

RMN ^{19}F (282 MHz ; solvant : chloroforme deutéré (CDCl_3)) :

5 -117.67, d, $J_{\text{F-F}}=256\text{Hz}$; -120.03, d, $J_{\text{F-F}}=256\text{Hz}$

RMN ^1H (300 MHz ; solvant : chloroforme deutéré (CDCl_3)) :

1.19, t, $J=7.14\text{Hz}$, 3H : CH_3 (OEt) ; 3.52-3.70, m, 3H (H_5+2H_6) ; 3.90-3.95, m, 3H : $\text{H}_2+\text{H}_3+\text{H}_4$; 4.18, q, $J=7.14\text{Hz}$, 2H : CH_2 (OEt) ; 4.39-5.19, m, 8H : 4
10 $\text{CH}_2(\text{OBn})$; 7.14-7.24, m, 20H : 4x 5 CH (Ph).

RMN ^{13}C (75.5 MHz ; solvant : chloroforme deutéré (CDCl_3)) :

14.29, CH_3 (OEt) ; 63.89, CH_2 (OEt) ; 68.68, CH_2 (C_6) ; 73.06, CH ; 73.82 ,
75.47 , 75.67 , 76.37 : 4x CH_2 (OBn) ; 77.83 , CH ; 78.62 , CH ; 83.79 , CH ;
15 96.59, dd, $J_{\text{C-F}}=28.17\text{Hz}$
et $J_{\text{C-F}}=26.44\text{Hz}$, $-\text{CF}_2\text{CH}(\text{OH})\text{O}-$; 112.79 , dd, $J_{\text{C-F}}=263.6\text{Hz}$ et $J_{\text{C-F}}=259.6\text{Hz}$, CF_2 ;
137-138 CH (Ph) ; 163.32, dd, $J_{\text{C-F}}=31.6\text{Hz}$ et $J_{\text{C-F}}=31.0\text{Hz}$, CF_2COOEt .

20 **IR (cm^{-1})**

4059.6 , 3478.5 , 3089.5 , 3064.3 , 3031.6 , 2923.7 , 2852.0 , 2257.3 , 2925.7 ,
1875.4 , 1769.3, 1663.6 , 1605.9 , 1586.4 , 1497.3 , 1454.0 , 1396.7 , 1372.1 ,
1315.6 , 1087.7 , 1027.9, 910.6 , 856.8 , 802.1 , 736.7 , 698.1 , 648.9 , 605.5 ,
540.9 , 462.7 .

25

Spectrométrie de masse : FAB+ (Xe, 4KV, matrice de 3-nitrobenzylalcool)

686(2%)= ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 663(4%)= M^+ , 661(6%), 572(3%)=($\text{M}-\text{Bn}$)⁺,
554(3%)=($\text{M}-\text{Bn}-\text{H}_2\text{O}$)⁺, 463(4%), 391(12%), 307(14%), 289(12%),
271(16%), 181(96%), 154(100%), 136(84%), 107(50%), 91(100%), 81(46%),
30 69(40%), 55(76%), 43(64%), 29(20%)

La déoxygénation pour avoir accès aux dérivés **7** (Figure 6) peut ensuite être réalisée par différentes voies (réduction directe ou radicalaire, passage par des dérivés acétates, tosylates, xanthates...).

5 REACTIVITE DES C-GLYCOSIDES GEM-DIFLUORES

◦ Réaction avec les amines

Les dérivés difluorés **2** (ou **7**) réagissent avec différentes amines primaires ou secondaires NHR^5R^6 **8** pour conduire aux amides correspondants **9** (Figure 7). Les amines utilisées sont des amines aliphatiques, benzyliques ou aromatiques et des dérivés d'acides aminés (par exemple la lysine). Cette réactivité permet d'avoir accès à des composés très intéressants, analogues de glycopeptides.

En série glucose la préparation de l'amide **12** est décrite (Figure 8) :

Dans un ballon de 50 mL sous argon, l'ester **6** (0.193 g, 0.291 mmol, 1 éq.) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (5 mL). La p-méthoxybenzylamine **11** (0.057 mL, 0.436 mmol, 1.5 éq.) est ajoutée et on laisse sous agitation pendant une nuit. Ensuite, la solution est évaporée sous vide.

La purification est réalisée par chromatographie sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle dans des proportions de neuf pour un.

25

Après concentration, le produit **12** se présente sous forme d'un solide blanc avec un rendement pondéral de 56%.

Les analyses effectuées pour confirmer la structure du produit obtenu **12** sont présentées ci-dessous :

30

CCM

R_f = 0.52 ; éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane 3/7

Données RMN :

5

RMN ¹⁹F (282 MHz ; solvant : chloroforme deutéré (CDCl₃)) :

-117.38, d, J_{F-F}=257Hz ; -121.90, d, J_{F-F}=257Hz

RMN ¹H (300 MHz ; solvant : chloroforme deutéré (CDCl₃)) :

10 3.3-5, m, 16H (cycle+4xOBn) ; 3.66, s, 3H : CH₃ (OMe) ; 6.73, d, J=8.4Hz, 2H : 2CH (PMB) ; 7.07, d, J=8.4Hz, 2H : 2CH (PMB) ; 7.14-7.24, m, 20H : 4x5 CH (Ph).

RMN ¹³C (75.5 MHz ; solvant : chloroforme deutéré (CDCl₃)) :

15 43.35, CH₂ (PMB) ; 55.68, CH₃ (OMe) ; 68.68, CH₂ (C₆) ; 73.06, CH ; 73.82 , 75.47 , 75.67 , 76.37 : 4xCH₂ (OBn) ; 77.83 , CH ; 78.62 , CH ; 83.79 , CH ; 96.59 ,dd, J_{C-F}=28.17Hz

et J_{C-F}=26.44Hz , -CF₂CH(OH)O- ; 112.79 , dd, J_{C-F}=263.6Hz et J_{C-F}=259.6Hz, CF₂ ; 114.60 , 2 CH (PMB) ; 137-138 CH (Ph + PMB) ; 159.71 ,

20 C quat (C-OMe PBM) ;

163.32, dd, J_{C-F}=31.6Hz et J_{C-F}=31.0Hz, CF₂CONH.

- **Réduction de la fonction ester**

25

La transformation de la fonction ester des C-glycosides difluoroacétylés en d'autres fonctions permet d'avoir accès à une large gamme de glycoconjugués. La réactivité de cette fonction ester en α d'un groupe difluorométhylène a été étudiée et notamment sa réduction.

30

La fonction ester des composés **2** (ou **7**) est réduite en alcool par le tétrahydruure de sodium (NaBH_4) ou le tétrahydruure de lithium aluminium (LiAlH_4) pour donner le composé **13** (Figure 9). La fonction alcool de ce composé est ensuite oxydée en aldéhyde pour donner le composé **14** par
5 différentes méthodes telles que les méthodes de Swern, de Dess-Martin ...

Il est à noter que la réduction directe de la fonction ester en aldéhyde par l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBALH) est possible sur des composés non osidiques.

10

- Réduction d'un ester **7'** en alcool **15** (Figure 10) :

Dans un ballon de 25 mL sont placés l'ester **7'** (30 mg ; 45 nmol ; 1 éq.), le tétrahydruure de sodium NaBH_4 (5 mg ; 134 nmol ; 3 éq.) et 5 mL d'éthanol
15 (EtOH).

La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant une nuit, puis est évaporée à sec sous vide.

20 Le précipité blanc est redissous dans 10 mL d'eau et 10 mL de dichlorométhane.

Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (deux fois 10 mL) puis les phases organiques sont regroupées, séchées sur
25 sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous vide pour donner 24 mg de l'alcool **15** (38 nmol) avec un rendement pondéral de 86%.

Les analyses effectuées pour confirmer la structure du produit obtenu **15** sont présentées ci-dessous :

30

CCM

R_f = 0,44 ; cyclohexane / acétate d'éthyle 8/2

Données RMN :

5 RMN ¹⁹F (282 MHz, solvant : chloroforme deutéré (CDCl₃))

- 110.68, dm, J_{F-F}=259.7 Hz, J_{F-H} non mesurable ; -117.8, dm, J_{F-F}=259.7 Hz, J_{F-H} non mesurable

RMN ¹H (300 MHz, solvant : chloroforme deutéré (CDCl₃))

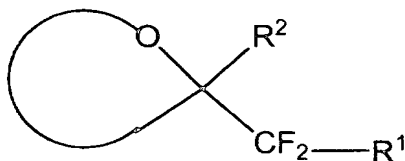
10 0.000, s, 6H (2x CH₃ TBDMS) ; 0.84, s, 9H (3x CH₃ TBDMS) ; 3.39-4.96, m, 15H ; 7.23-7.33, m, 15H (3x 5CH Ph)

RMN ¹³C (75.5 MHz, solvant : chloroforme deutéré (CDCl₃)) - DEPT 135

-5.04 et -5.09, 2CH₃ (TBDMS) ; 26.25, 3 CH₃ (TBDMS) ; 62.37, CH₂ (C6) ;
15 64.16, CH₂, t, J_{C-F}=31 Hz (CF₂CH₂OH) ; 73.23, 74.87 et 75.64, 3x CH₂ (OBn) ; 73.45, 74.80, 79.52 et 84.81, 4x CH (C2 à C5) ; 78.15, CH, dd, J_{C-F}=26 et 29 Hz ; 128.1-128.9, 3x 5 CH (OBn)

Revendications

1. Composé gem difluoré de formule :



5

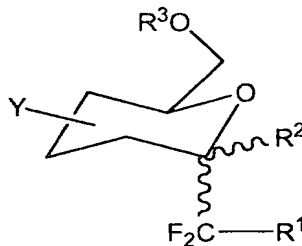
où

R^1 est un groupement comportant notamment une fonction aldéhyde et/ou acide et/ou ester (COOR^7) et/ou une chaîne alkyle et/ou un groupe hydroxy et/ou une fonction amine ou amide,

10 R^2 est un atome d'hydrogène H ou une fonction alcool libre ou protégée.

2. Composé selon la revendication 1,

caractérisé en ce qu'il comprend un composé C-glycoside de formule générale :



15

où

R^3 est un groupe protecteur tel qu'un groupe benzyle (Bn), triméthylsilyle (TMS), tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS), tert-butyldiphénylsilyle (TBDPS), acétate (Ac)...

20 $Y = \text{OR}, \text{N}_3, \text{NR}'\text{R}'', \text{SR}''' \dots$

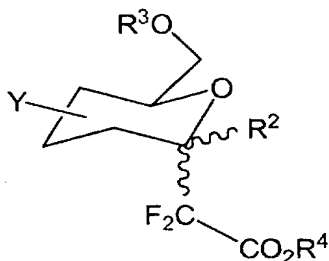
avec $R = \text{H}, \text{Bn}, \text{Ac}, \text{TMS}, \text{TBDMS}, \text{TBDPS}, \dots$,

$R', R'' = \text{H}, \text{alkyl}, \text{allyl}, \text{Bn}, \text{tosylate (Ts)}, \text{C(=O)-alkyl}, \text{C(=O)-Bn}, \dots$,

$R''' = \text{H}, \text{alkyl}, \text{Ac}.$

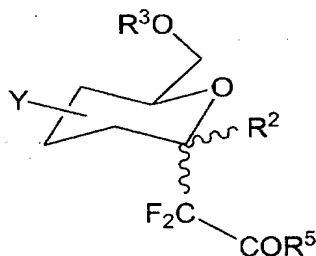
25

3. Composé selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il comprend un composé C-glycoside de formule générale :



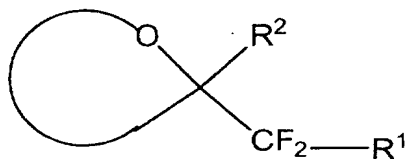
5 où R^4 est un groupe tel qu'un groupe alkyle, aryle, allyle, ce groupe étant fonctionnalisé ou non.

4. Composé selon la revendication 1,
caractérisé en ce qu'il comprend un composé glycoconjugué de formule
10 générale :



où R^5 est un groupe tel qu'une amine NR^6R^7 ($R^6 = R^7 = H$ ou un groupement fonctionnalisé ou non), une chaîne carbonée fonctionnalisée portant entre autres une fonction amine, aminoacide, aminoester, un carbohydrate, un
15 stéroïde ou un triterpène, un alcaloïde, un lignane ou des composés d'intérêt pharmacologique.

5. Procédé de préparation d'un composé gem difluoré de formule :



20

où

R^1 est un groupement comportant notamment une fonction aldéhyde et/ou acide et/ou ester (COOR^7) et/ou une chaîne alkyle et/ou un groupe hydroxy et/ou une fonction amine ou amide,

R^2 est un atome d'hydrogène H ou une fonction alcool libre ou protégée,

- 5 caractérisé en ce qu'il comprend une réaction entre un ester cyclique (lactone) et un dérivé halogéné de formule générale XCF_2R^2 , où X est un halogène, en présence de zinc ou d'un dérivé lanthanide.

6. Procédé selon la revendication 5,

- 10 caractérisé en ce que ledit dérivé lanthanide est le diiodure de samarium.

7. Procédé selon la revendication 5,

caractérisé en ce que lesdits esters cycliques sont des dérivés de sucres.

- 15 8. Procédé selon la revendication 7,

caractérisé en ce que lesdits dérivés de sucres sont obtenus en une ou plusieurs étapes notamment par oxydation en une étape d'un sucre correspondant disponible dans le commerce.

- 20 9. Procédé selon la revendication 5,

caractérisé en ce que ladite réaction est suivie d'une déoxygénation.

10. Procédé selon la revendication 5,

- 25 caractérisé en ce que le groupe R^2 comprend une fonction ester qui est réduite en alcool.

11. Procédé selon la revendication 5,

- caractérisé en ce que le groupe R^2 comprend une fonction ester qui est réduite en alcool puis oxydée en aldéhyde ou directement oxydée en aldéhyde.

12. Composition,

caractérisée en ce qu'elle comporte au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 4 ou un de ses dérivés ou un de ses sels obtenus par addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

5

13. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

14. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antiviraux.

15. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments hypoglycémians.

16. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de composés pour l'immunologie.

17. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de composés pour la cosmétologie.

20

18. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation d'analogues glycopeptidiques de molécules antigél.

1/4

FIG. 1

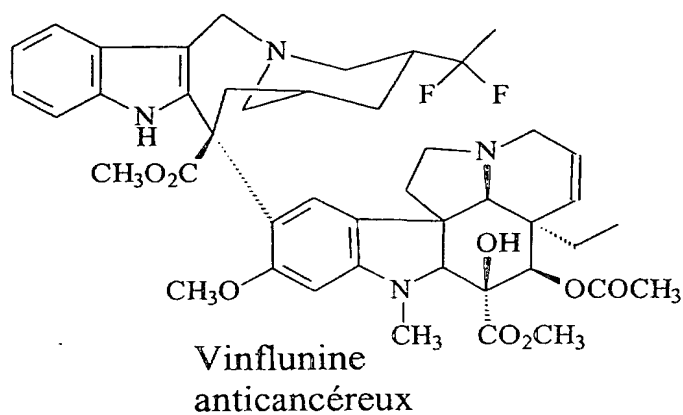
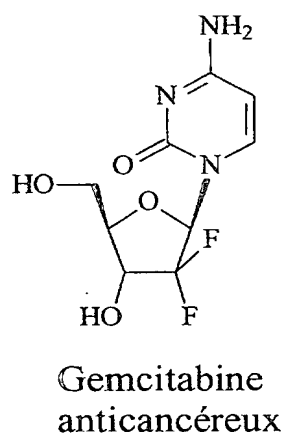


FIG. 2

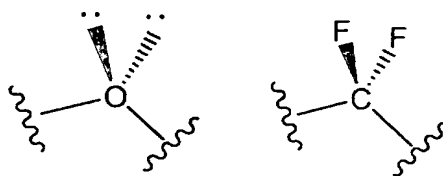


FIG. 3

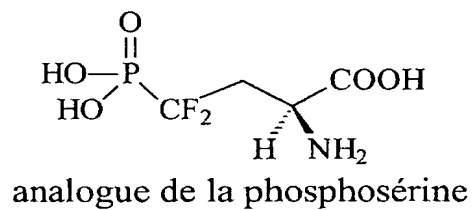
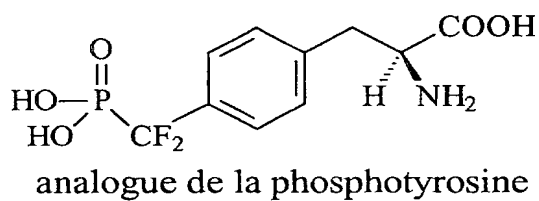
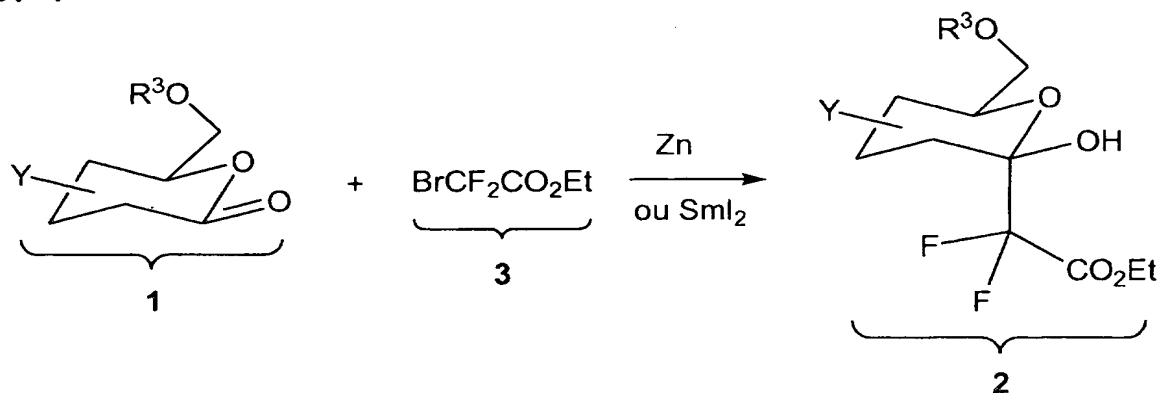


FIG. 4



2/4

FIG. 5

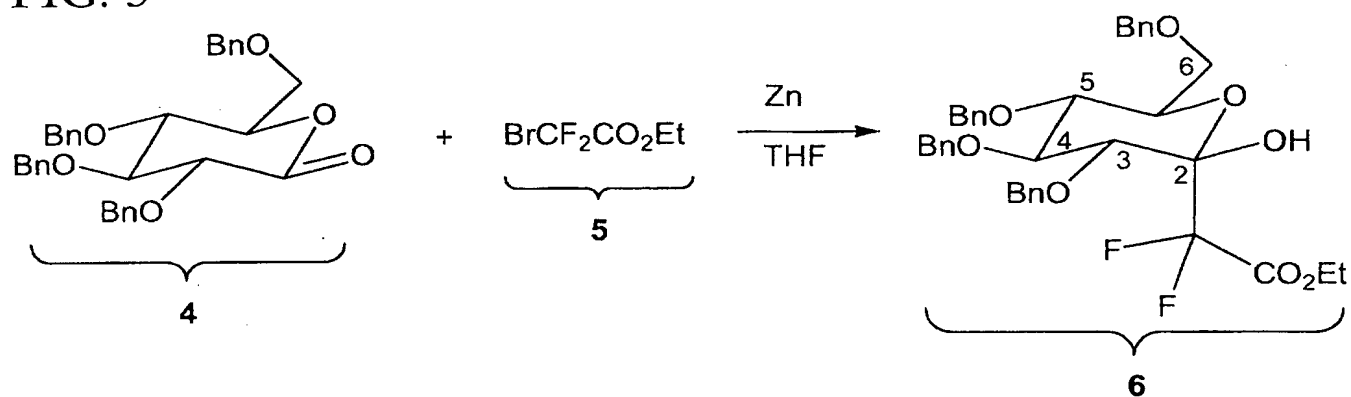


FIG. 6

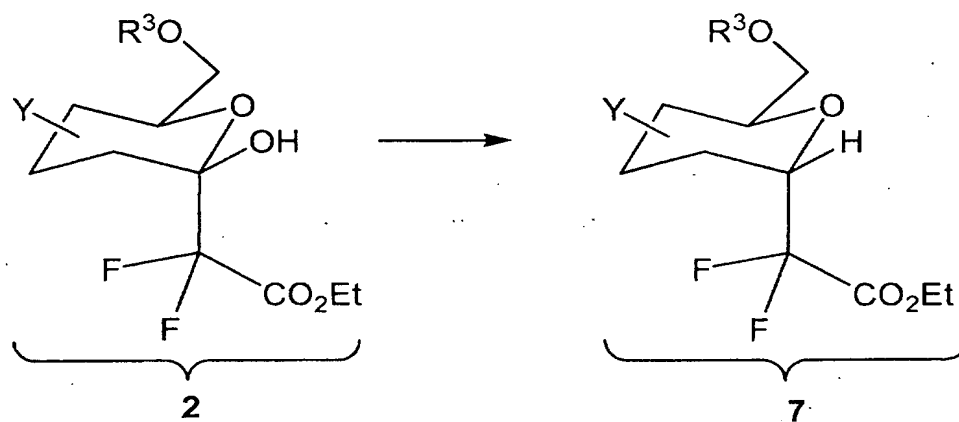


FIG. 7

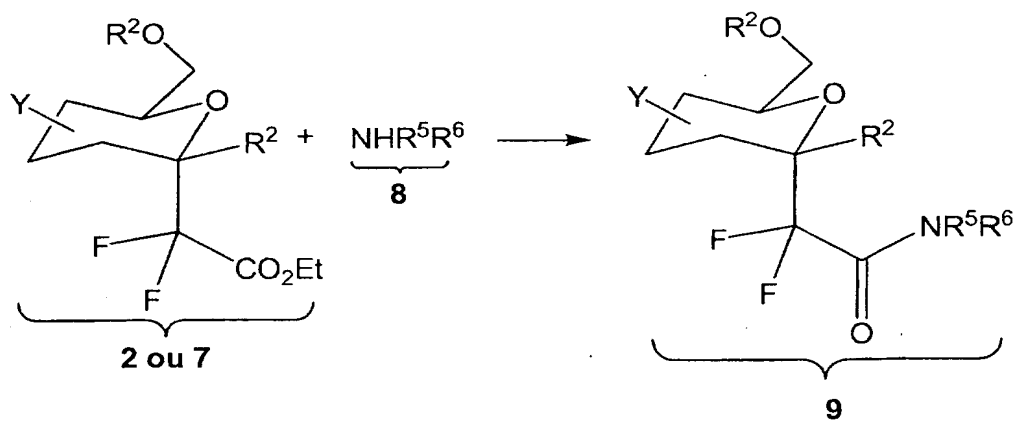


FIG. 8

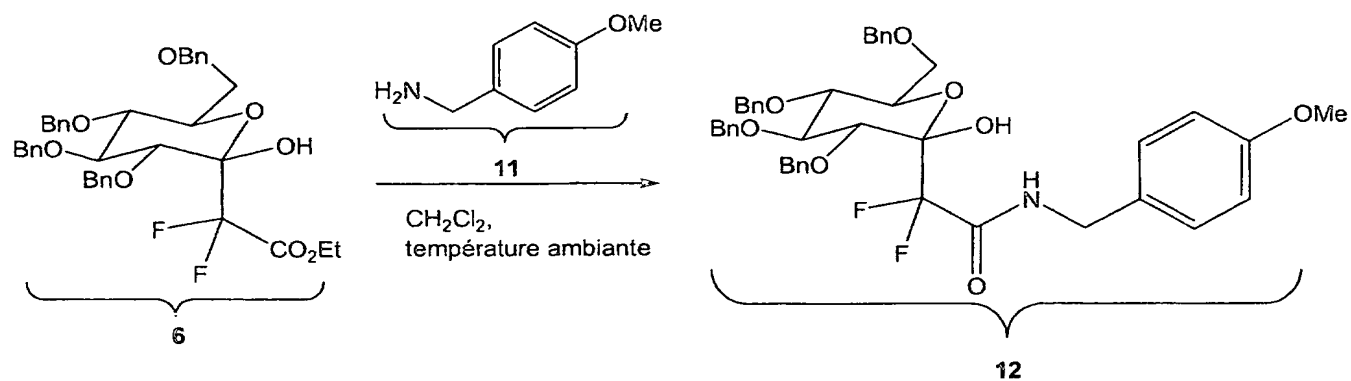
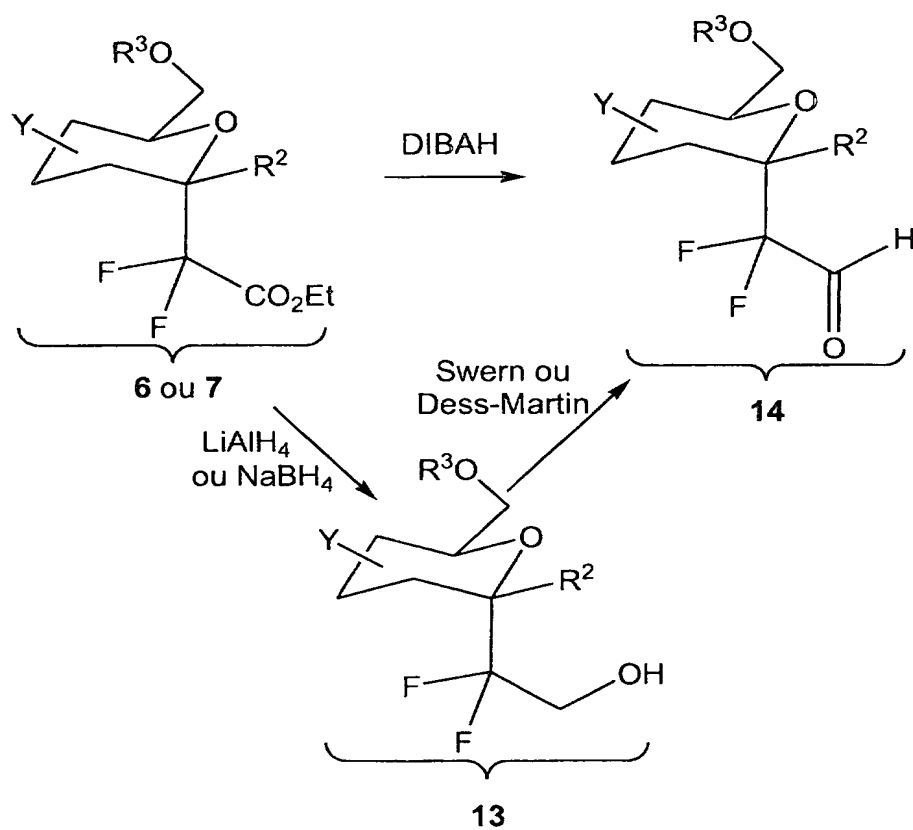
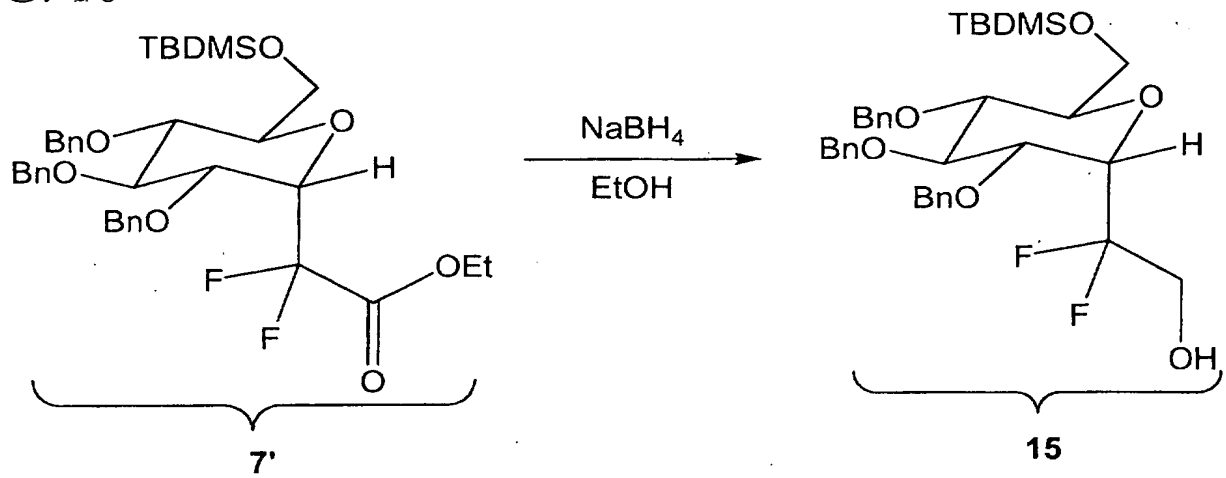


FIG. 9



4/4

FIG. 10



**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235°02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)		LHO0B0011	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0209627	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : CABINET MOUTARD - 35, rue de la Paroisse - 78000 VERSAILLES - agissant en qualité de mandataire auprès de : INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN (INSA) Place Emile Blondel - BP 8 76131 MONT SAINT AIGNAN CEDEX			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		QUIRION	
Prénoms		Jean-Charles	
Adresse	Rue	194, rue de Montfort	
	Code postal et ville	27310	BOURG-ACHARD
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PANNECOUCKE	
Prénoms		Xavier	
Adresse	Rue	32, rue du Vallon	
	Code postal et ville	76150	MAROMME
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		D'HOOGHE	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	14, rue Jacques Boutrolles Appartement 139	
	Code postal et ville	76130	MONT SAINT AIGNAN
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 24 juillet 2002 A. de Saint Palais - N° 94-0306			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260699

Vos références pour ce dossier (facultatif)		LHO0B0011	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0209 627	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : CABINET MOUTARD - 35, rue de la Paroisse - 78000 VERSAILLES - agissant en qualité de mandataire auprès de : INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN (INSA) Place Emile Blondel - BP 8 76131 MONT SAINT AIGNAN CEDEX			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MARCOTTE	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	218, route d'Argueil	
	Code postal et ville	76750	BUCHY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 24 juillet 2002 J. de Saint Palais - N° 94-0306			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



THIS PAGE BLANK (USPTO)